

ANNÉE 1928

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JACQUES ROUSSIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 4 Janvier 1902 à Marseille (Bouches-du Rhône)

L'Opothérapie Ovarienne en Gynécologie

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT.

PARIS

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1928

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROGER

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÈPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CHABROL.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRE.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	L'ABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENOIS.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie pathologique	LEFROUX.
Obstétrique	LÉVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHEL Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	DEMLIN.
Obstétrique	LEQUEUX.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERRER.
Pathologie médicale	TANON.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL LAVASTINE.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique médicale infantile	LEREBoulLET.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique médicale	VILLARET.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MES FRÈRES

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

*Pour le grand honneur qu'il nous a fait de
présider notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. PAPILLON

Chef de Clinique à l'Hôpital Broca

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS



CHAPITRE PREMIER

L'Ovaire interstitiel, le Follicule de Graaf et le corps jaune au point de vue endocrinien

Les organes femelles ou ovaires, logés dans le bassin, au nombre de deux, un droit, et un gauche, ont un format et un poids qui augmente de la naissance à l'âge adulte. Chacun pèse :

Chez le nouveau-né . . . de 0 gr. 50 à 0 gr. 60. -

Chez l'enfant de 2 gr. à 3 gr.

A la nubilité de 4 gr. à 5 gr.

Chez l'adulte de 6 gr. à 8 gr.

On crut longtemps que l'interrelation des organes ne s'effectuait que par l'intermédiaire du système nerveux. Le rôle des sécrétions internes fut établi définitivement par les travaux histophysiologiques de l'Ecole Française, Prenant et ses élèves, Simon, Ancel et Bouin.

Longtemps on crut que l'ovaire n'avait qu'une fonction de sécrétion externe caractérisée par l'ovulation, comme le testicule n'avait qu'une fonction de même ordre caractérisée par la spermatogénèse. La notion d'une sécrétion interne de

l'ovaire fut admise par Brown-Séquard comme la seule hypothèse capable d'expliquer les effets de la castration ovarienne. « Il est évident disait-il, que le suc ovarique agit comme le suc testiculaire, mais avec moins de puissance, il est évident aussi que c'est par une influence dynamogénique exercée sur les centres nerveux que le liquide retiré des ovaires des animaux agit sur les femmes ».

On administra le suc ovarique comme le suc testiculaire à titre de remède. Citons notamment Th. Landau qui, dès 1896, a donné de la substance ovarienne à des femmes aménorrhéiques ou arrivées à la ménopause et a constaté souvent la disparition des accidents d'insuffisance ovarienne. Citons encore Maiszer, Richter et Lœvy, Jayle, etc.... Cette opothérapie, dit Carnot, est actuellement une de celles qui donnent le plus de succès en thérapeutique.

L'ovaire comprend, une substance médullaire qui est conjonctive et très vasculaire, et une substance corticale essentiellement constituée par les *follicules de Graaf*. A la nubilité, et chez l'adulte, les follicules se trouvent à divers stades de développement : les uns, très petits et de structure simple, sont les follicules primordiaux. Les autres, plus ou moins voisins de la maturité, ont une structure complexe.

Il faut considérer le rôle physiologique de l'ovaire avant et après la nubilité.

1° AVANT LA NUBILITÉ. — Dès sa formation, l'ovaire produit une sécrétion endocrine qui joue un rôle morphogène.

Les caractères sexuels primaires différencient la glande génitale indifférente en mâle ou femelle. Ce premier dimorphisme suit chez l'embryon la période d'indifférence sexuelle qui persiste les sept premiers jours chez le poulet. Alors les ovocytes commencent à croître chez la femelle, tandis que, chez le mâle, les gonocytes se multiplient sans se modifier sensiblement.

Puis se forment, chez l'embryon, les dépendances de l'organe sexuel : trompes, utérus, vagin, vulve et clitoris chez la femelle, épидидyme, canaux déférents, vésicules séminales et prostate chez le mâle. Ces dépendances sont qualifiées *caractères sexuels secondaires*. Il faut les distinguer par l'appellation de *précoces*, de ceux qui apparaissent à la nubilité. Or, les caractères sexuels précoces dépendent déjà des sécrétions génitales. Le fait a été prouvé par l'Américain Lillie, de Chicago : grâce au matériel si abondant des abattoirs de cette ville, il put, chez les vaches, étudier les jumeaux de sexe différents dont le système vasculaire communiquait par leur amnios. Il vit que chez le jumeau femelle, les hormones testiculaires produisaient une hypertrophie du clitoris qui s'allongeait en verge, et les chalone testiculaires produisaient un arrêt de développement du vagin, de la matrice, des trompes.

Il est de même probable que les ovaires, avant la période de mûrissement des ovocytes, produisent des sécrétions morphogènes. Ces sécrétions agissent à la naissance : chez

les nouveau-nés vers quatre ou cinq jours, il n'est pas rare d'observer par la vulve un écoulement de sang, qui dure un ou deux jours. Cette menstruation s'accompagne de tuméfaction et rougeur des grandes et petites lèvres et de manifestations lointaines, tuméfaction des glandes mammaires, sécrétion de colostrum, sécrétion sébacée (Vernix caséosa). On rencontre également chez les garçons une crise pubertaire qui avorte rapidement. Les examens anatomiques montrent l'augmentation de volume de l'ovaire, l'hyperhémie de l'utérus. Déjà le physiologiste Rouget attribuait cette congestion à une poussée incomplète de l'œuf et Pinard a observé la rupture récente d'un follicule de Graaf. Si les différences sexuelles sont peu accusées chez la plupart des animaux avant la puberté ou la nubilité, il est quelques espèces animales où ces différences sont déjà accentuées. Chez l'homme, durant, toute l'enfance, on observe de légères différences sexuelles entre les deux sexes : les formes sont plus adoucies chez la fillette, qui a en général des forces musculaires moindres. Les anthropologistes ont étudié la croissance des garçons et des filles. D'après eux, la croissance des garçons serait plus rapide.

A ces différences physiques correspondent des différences morales. La fillette, en général, est moins turbulente, plus douce. J'ai observé, dans les écoles primaires mixtes, qu'aux heures de récréation, après quelques essais de jeux en com-

mun, les fillettes quittent les garçons et se réunissent dans un coin de la cour pour jouer entre elles et sans eux.

2° APRÈS LA NUBILITÉ. — On attribua longtemps le rut uniquement à un réflexe nerveux dont le point de départ était mécanique, à savoir chez la femelle l'éclatement d'un follicule de Graaf. On ne parlait aucunement de la voie sanguine.

Il est aujourd'hui prouvé que le libido et le comportement sexuel sont le fait des sécrétions élaborées par les organes génitaux, au même titre que l'écoulement menstruel et les modifications génitales qui l'accompagnent. Donc, outre l'action continue exercée par les hormones ovariennes sur les caractères sexuels de l'ensemble de l'organisme, celles-ci jouent un rôle spécial sur la menstruation, le rut, la gestation et la lactation.

En ce qui concerne les rapports entre l'ovaire et la menstruation, un point est acquis : les cycles du rut menstruel sont en corrélation avec un cycle ovulaire de sécrétion interne qui les conditionne et qui règle leur rythme, mais qui est influencé par eux en retour.

L'évolution de l'ovule retentit profondément sur l'organisme, faisant naître un ensemble de modifications au niveau du tractus génital et de la glande mammaire. Ces transformations morphologiques évoluent suivant un cycle sexuel en relation avec le cycle ovulaire qui les provoque ; ainsi les mêmes phénomènes se reproduisent toujours au cours de la même phase du cycle (Courrier).

Il y a dans le cycle ovarien deux périodes ou phases : folliculaire, puis lutéinique. Examinons-les :

I. — On sait que le cycle sexuel chez la femme évolue en vingt-huit jours, la menstruation le termine. Pendant les jours qui suivent les règles, les follicules ovariens ou ovisacs s'accroissent et mûrissent. De microscopiques, ils arrivent à devenir visibles à l'œil nu, acquièrent le volume d'un pois à une cerise, suivant le format de l'animal; ils font saillie à la surface de l'ovaire, y forment une vésicule remplie de liquide. L'ovisac est tapissé en son intérieur d'une couche de cellules endothéliales ou couche granuleuse, celle-ci est épaissie en un point appelé disque prolifère qui contient l'ovule. Ces cellules sont regardées comme sécrétrices par Pézard et Caridroit. Elles produisent les modifications qui suivent :

Pendant leur *phase folliculaire*, la mamelle subit un léger accroissement; les glandes de l'utérus s'allongent un peu et leur épithélium sécrète, la trompe de Fallope sécrète très abondamment, l'épithélium vaginal s'épaissit. Il se produit, en effet, pendant cette période prémenstruelle, une fluxion utérine plus ou moins marquée et des modifications de la muqueuse comme si celle-ci « se préparait » à la nidation. En même temps tout l'organisme passe par une crise : le sang véhicule une plus grande quantité de glycose, de cholestérine, de calcium; la vitesse du pouls, la tension, le métabolisme basal, la température augmentent; il se manifeste souvent une tendance à la constipation qui disparaîtra lors

de l'écoulement; la thyroïde et l'hypophyse deviennent plus actives pour présider à la métamorphose de la muqueuse utérine; le libido sexuel se précise chez un grand nombre de femmes. Tous ces phénomènes, peu et même très peu marqués chez la femme normale, s'exagèrent chez les femmes « nerveuses » dont le sympathique et les glandes cataboliques réagissent avec exagération (H. Vignes).

L'injection de liquide folliculaire chez des femelles impubères ou castrées, provoque une congestion intense du tractus génital. Ces phénomènes très précoces dans leur apparition, disparaissent rapidement quand on cesse les injections (Watrin).

II. PHASE LUTÉINIQUE. — La vésicule se rompt et laisse échapper l'ovule; cette rupture accompagne d'habitude la menstruation (Nobécourt). La phase folliculaire se termine douze ou quatorze jours après le début des époques.

L'incertitude demeure pour préciser à quel moment du cycle de la transformation folliculaire se place l'écoulement sanguin menstruel. La date de rupture de l'ovule varie d'ailleurs suivant les espèces animales. Ainsi chez la lapine la rupture n'a lieu qu'au moment du coït et seulement s'il y a coït. Chez la femme, au contraire, chaque menstruation produit une rupture. Chaque rupture amène l'écoulement du liquide folliculaire dans le péritoine; elle équivaut donc à une injection intra-péritonéale de ce liquide.

Après la rupture, le follicule produit le corps jaune, par la prolifération de son enveloppe conjonctive et aussi de son épithélium. Ces cellules se multiplient et se chargent de pigment et de gouttelettes graisseuses, qui donnent l'aspect jaunâtre caractéristique (cellules lutéales). Après un certain temps, ces cellules perdent leurs contours, et s'accolent en travées épaisses, la substance jaune se résorbe et il ne reste qu'une cicatrice. En dehors de la grossesse où ils deviennent et restent volumineux, les corps jaunes restent petits et régressent en six ou huit semaines. Les premiers sont les vrais corps jaunes ou mieux corps jaunes de gestation, les seconds sont les faux corps jaunes, ou mieux corps jaunes périodiques.

Les faux corps jaunes produiraient, pour les partisans de la sécrétion interstitielle, les cellules interstitielles, celles-ci naîtraient à leurs dépens. Au contraire, pour Gley et Pézard, les cellules interstitielles n'auraient point de rôle sécrétoire. La sécrétion du corps jaune, d'après Fraenkel, vasodilate les vaisseaux utérins, prépare la muqueuse à recevoir l'œuf fécondé, et assure le développement ultérieur de l'embryon. Frœnkel, Ancel et Bouin, Villemin se sont attachés à dissocier les effets attribuables à l'ovaire d'une part, au corps jaune d'autre part. Ils ont prouvé, chez la lapine, le rôle endocrine du corps jaune sur la mamelle et sur l'utérus que les dernières recherches effectuées sur la femme par Sfameni et Watrin ont vérifié : le corps jaune prépare l'utérus à la vida-

tion de l'œuf; la régression du corps jaune entraîne celle de l'utérus qui s'accompagne d'hémorragie chez la femme.

Au cours de la phase lutéinique l'oviducte entre au repos sécrétoire; l'épithélium du vagin desquame, la glande mammaire s'hypertrophie, et l'utérus présente un développement considérable de ses glandes, de son chorion, de son muscle.

Quand le corps jaune a cessé son action, qui ne dure que quelques jours (à moins de grossesse), mamelles et utérus régressent. La régression du corps jaune, à la fin du cycle, est soulignée par la menstruation au cours de laquelle l'édifice endométral s'effondre.

L'irradiation par les rayons Röntgen des ovaires de la lapine, pratiquée par Bouin, Ancel et Villemin, atrophie les follicules ovariens et empêche la formation des corps jaunes. Elle agit comme la castration et arrête le développement de tout l'appareil génital et des mamelles.

L'injection d'extraits de corps jaunes à des femelles châtrées entraîne une congestion intense des organes génitaux et suscite les manifestations du rût (Marshall et Jolly). La destruction expérimentale des corps jaunes détermine l'atrophie de l'utérus et des trompes et, en cas de gestation, tantôt l'avortement, tantôt la résorption de l'œuf. Le corps jaune, pendant le cours de la gestation, préside aux modifications sécrétoires de l'ovaire endocrine. Il règle l'évolution de la gestation, s'il est détruit il y a avortement. L'action du corps jaune s'explique par la production d'une substance excitante qui a

pour but de stimuler et de régler la nutrition de l'utérus gravis.

Il faut distinguer la poudre ou l'extrait de follicule et celle de corps jaune vrai. Cette opothérapie ovarienne dissociée a été préconisée par Schaffer. Cet auteur admet que la sécrétion ovarienne renferme deux sortes d'antocoïdes agissant sur l'utérus d'une façon antagoniste. Il a pensé isoler ces deux principes qui seraient, l'une une hormone activante, l'autre une chalone frénatrice. Bru s'inspirant de ces données a expérimenté deux préparations : *l'agomensine et la sistomensine*. L'opothérapie protéidique ou activante (agomensine) est indiquée chez la plupart des aménorrhéïques et dans l'oligoménorrhée surtout lorsque celle-ci s'accompagne de malaises locaux et généraux. L'opothérapie lipoidique ou frénatrice (sistomensine) a donné des résultats plus nets. Elle contribue à régulariser le flux menstruel et à atténuer ou à faire disparaître les douleurs dysménorrhéïques.

Cette étude nous amène à conclure à la pluralité des sécrétions émises par l'ovaire.

On a cru d'abord que, la glande génitale mâle ou femelle étant double, l'une excrétrice produisait le spermatozoïde ou l'ovule, l'autre était sécrétrice interne. Cette dernière aurait été interstitielle pour Bouin et Ancel. Chez le mâle cette sécrétion serait due aux grosses cellules, dites de Leydig, disposées entre les tubes séminifères et orientées par rapport aux vaisseaux. Dans l'ovaire on admet également une glande in-

terstitielle ou mieux des cellules interstitielles qui naîtraient aux dépens des faux corps jaunes, c'est-à-dire par la résorption des ovules non pondus. Celles-ci chargées de graisse, mais dépourvues de lutéine, constituent une glande homologue de la glande interstitielle du testicule. Mais, pour l'ovaire comme pour le testicule, le développement de cette prétendue glande interstitielle est des plus variables dans les diverses espèces animales. Chez la femme elle est rudimentaire ou manque. De plus, il est étonnant que des cellules conjonctives aient un rôle sécrétoire, alors que ce rôle est pour tous les organes glandulaires, réservé aux cellules épithéliales. Retterer, Gley, Champy, Pézard, etc... attribuent ce rôle sécrétoire aux cellules endothéliales des follicules. Quant aux cellules interstitielles elles seraient uniquement préposées à la nutrition.

Il faut alors admettre que les follicules avant leur développement et leur maturation produisent déjà des sécrétines, puisque l'influence morphogène de ces dernières se fait sentir avant la nubilité et déjà chez l'embryon.

La théorie du rôle exclusif de la glande interstitielle de l'ovaire était déjà abandonnée avant la guerre. On tendait alors à rattacher presque toutes les fonctions de l'ovaire à la sécrétion interne du corps jaune.

Une troisième période s'est ouverte par les travaux récents (Schikele, Sappey et Roseville, Henry, Leitz, etc...) le

follicule joue un rôle endocrinien durant toute son évolution, rôle dominant, aujourd'hui admis par tous.

Ces discussions ne sont pas simplement théoriques, elles ont une importance pratique. Actuellement on tend, en pharmacologie, à substituer le liquide de la vésicule de Graaf ou *folliculine* à l'extrait total de l'ovaire.

CHAPITRE II

L'extrait total d'ovaire, la folliculine et le corps jaune au point de vue opothérapique

Les travaux biologiques, au sujet des diverses sécrétions endocrines de l'ovaire ont dirigé les recherches des thérapeutes. Ils commencèrent par recourir à *l'extrait total d'ovaire*. Ils reconnurent que les extraits ovariens totaux ou pulpe d'ovaire sont doués de propriétés physiologiques spéciales. Ils ont :

1° Une action cardio-vasculaire, abaissent la pression sanguine (Livon, Hallion, Gley et Champy), augmentent le nombre des globules rouges et le chiffre de l'hémoglobine.

2° Une action sur les *fonctions respiratoires et digestives*, activent les échanges gazeux et excitent l'appétit.

3° Brown-Séquard leur attribue une action dynamogénique analogue à celle des extraits testiculaires. Cette action est plus faible que celle de l'extrait testiculaire. Aussi Gley a-t-il proposé d'essayer chez la femme l'opothérapie testiculaire quand il s'agit de réparer temporairement les forces organiques.

4° Ils sont excitants de la nutrition, accroissent le taux de l'élimination calcique, phosphatée et azotée.

5° Ils déterminent une vaso-dilatation et une augmentation de volume du corps thyroïde, preuve d'une synergie thyro-ovarienne (Hallion).

Les chimistes ont cherché à reproduire le corps chimique défini qui serait le principe actif de la sécrétion ovarienne. Jusqu'en ces derniers temps ils n'y sont point parvenus. Ils n'ont réussi à extraire que deux principes actifs des glandes endocrines, l'adrénaline des capsules surrénales par Takamine, la thyroïdine de la thyroïde par Baumann et Roos. De plus, il ne faut pas conclure que la thyroïde et la surrénale ne possèdent chacune qu'un principe actif. Aussi, dans l'état actuel de nos connaissances, *l'opothérapie doit recourir aux préparations les plus proches des organes vivants* (Carnot).

De ce que l'on recourt aux extraits glandulaires, il ne faut pas croire qu'ils s'identifient avec la sécrétion de la glande en cause. Presque partout, note le professeur Gley, on a confondu sécrétions internes et extraits d'organes. « J'ai dénoncé, dit-il, l'illégitimité de cette confusion, en même temps que je montrais tous les inconvénients de la méthode, ses causes d'erreurs intrinsèques et partant inévitables ».

Donc, il n'est nullement prouvé que l'extrait d'une glande corresponde à son produit de sécrétion et que l'action pharmacodynamique de cet extrait reproduise l'action physiologique de la glande (Legrand).

On connaît l'argument de Camus et Roussy relatif à l'extrait d'hypophyse de taureau : le fait qu'il a une action sur la fibre utérine de la femme ne prouve pas que cette action soit une propriété physiologique. Argument de même ordre peut s'adresser à l'extrait d'ovaire.

*
**

En ces derniers temps, les pharmaciens se sont efforcés de profiter des découvertes des biologistes pour réaliser un progrès dans leurs préparations.

Les biologistes avaient démontré que :

1° *Le follicule mûr contient une hormone qui suscite les modifications de la phase folliculaire.*

2° *Le corps jaune fournit celle qui produit les manifestations de la phase lutéinique.*

Il fallait extraire de l'ovaire la follicule de la vésicule de Graaf et la sécrétion du corps jaune.

Il est aisé de prendre le liquide folliculaire par dissection quand on veut étudier la folliculine dans un laboratoire. Des recherches récentes ont permis de bien connaître les propriétés de cette hormone. E. Allen. et de Courrier ont montré que le liquor folliculi renferme une substance active ou folliculaire. Lorsque l'utérus placé *in vitro* est au repos ou ne présente que de petites contractions spontanées, l'adjonction de liquide folliculaire ou d'extrait fait apparaître une série de contractions régulières ou augmente l'amplitude de

celles qui existaient. Chez le cobaye, ce phénomène s'accompagne d'une élévation de tonus utérin, mais avec les doses employées on n'obtient jamais de contractures.

Injecté à des femelles castrées depuis de longs mois, ce produit provoque en quelques heures le déclenchement des manifestations caractéristiques de la phase folliculaire à savoir l'apparition des règles et les modifications qui les accompagnent (Courier). Chez les femmes la folliculine produit les règles en cas d'aménorrhée, les régularise en cas de dysménorrhée. Dans bon nombre de cas d'aménorrhée, de dysménorrhée, d'hypoplasie utérine et de troubles de la ménopause, la folliculine a donné des résultats favorables, soit qu'elle agisse directement sur le tractus génital, soit qu'elle réveille ou renforce l'activité de l'ovaire. Certaines particularités dans les résultats obtenus, telle que l'avance de la date des règles ou leur apparition après une seule injection font penser que la folliculine joue un rôle actif dans le processus de la menstruation. Ces faits constituent une vérification partielle du rôle que les données expérimentales attribuent à cette hormone (Brouha et Simonet).

On connaît les propriétés chimiques de la folliculine : elle est soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, la benzine ; elle paraît appartenir aux phosphatides et semble plutôt être entraînée avec les graisses neutres et les cébrosides.

R. T. Franck et Gustavson ont donné sur le principe actif de l'ovaire des précisions : il est soluble dans les solvants

des lipoides et, peut-être est-il soluble dans l'eau en présence de certaines substances; il ne contient ni phosphore, ni azote; il est thermostable et supporte dans le vide des températures de 190° à 250°, ce n'est ni un acide gras, ni une base, mais un corps voisin cependant pas de la cholestérine; il est très oxydable.

Frankel et Fonda lui attribuent la formule $C^{32} H^{52} O^2$ un atome d'oxygène étant en OH, l'autre en CO.

Comme on le savait déjà pour certaines hormones (thyroïde, testicule) il n'y a pas de spécificité zoologique dans l'action de la folliculine, puisque les liquides folliculaires de vache, de truie, de femme, produisent des effets analogues chez le rat, la souris, le cobaye, le hérisson, la lapine. La non spécificité de l'hormone sexuelle s'étend aux Marsupiaux; les extraits de placenta humain, aussi bien que la liqueur folliculaire du porc, exercent des effets sur les organes reproducteurs des mammifères les plus inférieurs, pourvu qu'ils présentent une gestation intra-utérine (*Hartmann, Dupré et Allen*).

Certains liquides organiques, autres que le liquide folliculaire, sont capables de provoquer, au niveau de la muqueuse vaginale des rats femelles castrées, des réactions qui rappellent celles du rût ou œstrus. Ainsi, les liquides des kystes hydatiques quand ils sont colorés et de la poche amniotique (*Brouha et Simonnet*). De nombreux auteurs ont si-

gnalé qu'une substance extraite du placenta donnait des effets analogues peut être semblables à ces extraits ovariens.

Ce sont là des résultats biologiques et chimiques. Des spécialistes disent avoir obtenu synthétiquement la folliculine. Le fait est possible, mais, malgré nos recherches, nous n'avons pu trouver d'indication bibliographique sur ce sujet. Si cette synthèse est obtenue, il est à craindre que l'intérêt commercial en garde jalousement le secret. Devant ce manque de renseignements, l'étude de la folliculine synthétique reste impossible à faire en thérapeutique.

Il faut remarquer que, même dans l'hypothèse que la sécrétion active n'est produite que par le follicule mûr, cette sécrétine existe dans l'extrait total d'ovaire, mais à une condition : c'est que le pharmacien spécialiste examine les ovaires qu'il emploie, de façon à utiliser surtout ou exclusivement les ovaires pourvus de follicules mûrs. Nous reviendrons sur ces précautions nécessaires.

Un dernier point : il est actuellement très difficile, pour un praticien, de s'y reconnaître parmi les nombreuses préparations qu'on lui recommande. Feuilletons, les catalogues des fabricants, voici ce que nous trouvons pour la seule poudre d'ovaires desséchée :

Endocrisine d'ovaire : Fournier.

Extrait ovarien : Choay, Carrion.

Extrait ovarique : Chaix

Ovarine : Byla.

Orthocrine ovarien : Richard.

Opozone ovarien : Lumière.

Ovaire : Pellissier.

Etc, etc....

Sans compter les flaveïne, ocréïne, corps jaune, dérivés plus ou moins définis, qui sont prétextes à des spécialités ayant tous les caractères des remèdes secrets (Paul Creissent).

Chaque organe a reçu ainsi au gré des fabricants, cinq à six noms plus ou moins fantaisistes. Comme vingt glandes ou organes sont couramment employés, une centaine de noms sont ainsi imposés à la mémoire des médecins et des pharmaciens.

Sans doute cet abus des néologismes provient du souci des fabricants pour la protection de leurs marques, mais cette question d'intérêt commercial entretient un équivoque fâcheux.

Il est à souhaiter que les pulpes d'organes desséchées reçoivent simplement le nom de « poudre » : poudre d'ovaire, poudre de folliculé, poudre de corps jaune.

CHAPITRE III

Préparation des extraits ovariens

I. — CHOIX DES ORGANES

Si la spécialisation des produits opothérapiques a permis de réaliser de grands progrès dans leur préparation, elle n'a pas été sans quelques inconvénients. Il a fallu pour obtenir la matière première en grande quantité *s'adresser aux abattoirs*. D'où plusieurs desiderata que nous résumerons d'après la thèse de *P. Perrée* (Paris, 1927) en insistant sur les détails qui concernent les glandes ovariennes. Prenons le curriculum de l'animal fournisseur à partir du moment où on l'enlève de son pâturage :

1° Les bestiaux arrivent généralement *fatigués* à l'abattoir. Parqués dans des wagons mal suspendus pour se rendre à la ville où ils seront abattus, étroitement serrés les uns contre les autres, vaguement surveillés par des accompagnateurs qui s'occupent au plus de leur donner à boire, les animaux souffrent durant leur voyage. On a décrit chez eux un mal de chemin de fer semblable au mal de mer, parfois plus grave, avec vomissements, apathie, etc.... Quand ils descendent du

train, les animaux sont gavés de foin parce qu'on les vend au poids vif. Cette surcharge alimentaire et la fatigue digestive qui en résulte, après les fatigues musculaires du voyage, empirent leur état sanitaire.

2° *La cueillette des organes est faite sans soin, par un personnel insoucieux et inapte à suivre les règles de l'hygiène.* Ceci ne peut s'appliquer à tous les abattoirs. Les règlements, la surveillance du personnel varient selon les villes. On peut cependant dire que la mauvaise récolte des organes provient de l'insuffisance technique du personnel qui prend ces glandes dans le milieu d'une saleté repoussante où s'est effectué l'abattage.

3° *La création d'intermédiaires qui se sont assurés en fait, dans la plupart des villes, le monopole de la vente des organes.* Les commissionnaires achètent à ce bas personnel les glandes pour les revendre aux pharmaciens spécialistes.

4° *Il y a un marché permanent d'organes avec vente et cours.* Les commissionnaires lorsqu'ils sont démunis, s'adressent aux abattoirs de province et de l'étranger. Il faut encore tenir compte des agents qui viennent de l'étranger, de Budapest, d'Espagne, etc... proposer leurs organes à nos maisons de spécialité. J'ai pris des renseignements spéciaux sur ce sujet. Il y a trois ans les agents proposaient des organes, notamment des ovaires, à moitié du prix de ceux livrés par nos abattoirs. De grandes maisons, ne trouvant pas une matière suffisante dans nos abattoirs, faisaient venir des ovaires

d'Abyssinie, de Madagascar, d'Argentine. Il n'y aurait pas de mal si les envois étaient faits dans les frigorifiques à température réglable. Il n'en est rien. Les organes étaient simplement expédiés dans de la glace, et les importateurs évitaient les droits de douane en déclarant : « Abats sans valeur ». Or, Léopold Lévi insista pour les ovaires : il faut éviter les glandes congelées, qui sont souvent ainsi expédiées de l'étranger ». Actuellement le commerce a évolué. Les maisons étrangères fabriquent elles-mêmes leurs extraits et les offrent en France à des prix inférieurs. Le petit spécialiste a un notable avantage économique à acheter ces extraits en poudre : sa tâche se borne à les mettre en cachets ou en pillules.

Nous ne parlons que pour mémoire des fraudes : un commerçant a été surpris vendant de la sciure de bois au lieu d'extrait d'ovaire !

5° *La récolte des organes dans les abattoirs devrait être réglementée.* La fabrication des sérums est soumise à des règlements minutieux. On contrôle les préparateurs de produits opothérapiques et on laisse toute liberté aux ramasseurs de glandes ! Cette lacune avait frappé les membres de la *Société de Pathologie comparée*. Sur l'initiative du professeur *Marcel Labbé*, après discussion, elle a adopté le vœu suivant :

« 1° Qu'un contrôle rigoureux veille à la propreté méticuleuse de la récolte, au transport, à la conservation, à la manipulation et au traitement des organes destinés à la préparation des produits opothérapiques.

« 2° Qu'une réglementation analogue à celle qui existe pour les sérums et les vaccins soit dictée pour les produits opothérapiques ».

6° Les organes devraient être cueillis aux abattoirs par des *vétérinaires*. Avec la précision qu'exigent aujourd'hui les biologistes, il est indispensable que les organes soient recueillis par des personnes compétentes. Il faut un personnel instruit, pris parmi les anatomistes. Etant donné le rôle qu'ont déjà les vétérinaires dans les abattoirs pour vérifier le bon état des viandes, il est indiqué de leur confier cette tâche. Alors :

a) Ils devront s'assurer que les glandes endocrines sont saines. Elles peuvent être kystiques ou altérées chez un animal dont la viande est saine. Prenons la récolte des ovaires, les vétérinaires prendront des précautions minutieuses. A leur défaut, il est vrai, les maisons de spécialités sérieuses examinent soigneusement un à un les organes qu'elles ont achetés. Mais ce contrôle devrait déjà être fait dans les abattoirs par des vétérinaires assermentés.

b) Ils écarteront tout organe suspect. Si nous cuisons avec soin la viande, il y a, à cela, une raison, il faut éviter les maladies contagieuses. Or, ici on mange un produit cru.

c) Le vétérinaire, pour certaines glandes, doit faire un choix. Les ovaires seront recueillis à la période d'activité génitale; il est nécessaire d'écarter les bêtes trop jeunes ou trop vieilles, de plus les ovaires de génisse paraissent plus

actifs que ceux de truie. Enfin, il existe des différences dans leur activité, et leur stabilité suivant qu'ils sont pourvus ou non de corps jaunes. M. Gley insiste sur ce point : « L'extrait de corps jaune périodique de vache ne se conserve ni à la température ordinaire, ni à la glacière, même en tubes scellés. Au contraire, l'extrait de corps jaune de vache gravide est toujours actif. Les extraits de corps jaune de truie et de brebis se comportent comme ceux de vache non gravide et perdent très vite leur activité. Il est à croire que les personnes qui recueillent les ovaires dans les abattoirs pour le compte des maisons où l'on prépare des extraits d'organes, ne se préoccupent pas de séparer les corps jaunes de vaches gravides de ceux de vaches non gravides et prennent indifféremment tous les ovaires ».

De même les glandes génitales chez les animaux ont leur activité maxima vers l'époque du rût, et cette activité est ralentie aux autres époques de l'année. Il faut donc écarter les ovaires des animaux qui n'ont point atteint la puberté ou sont trop âgés. Chez les animaux à caractères sexuels secondaires temporaires, les glandes génitales ne fonctionnent qu'à une époque de l'année ; il est vraisemblable que le sang efférent de ces organes ne contient pas constamment une égale quantité de produit actif et qu'il y a des moments où il n'en contient point, bref, que cette quantité varie suivant diverses conditions.

Je donnerai ici encore une indication inédite que je tiens

d'un spécialiste. Il recherche les ovaires qui ont un follicule de Graaf mûr pour en extraire la folliculine, sécrétion qu'il vise spécialement. Prenant ces ovaires en grandes quantités, il comptait que, sur le nombre, il y aurait toujours un tant pour cent avec follicules mûrs. Les faits ont démenti son calcul. Tantôt il lui est livré tout un lot d'ovaires sans follicules de Graaf mûrs, tantôt le lot comprend une forte proportion d'ovaires avec follicules mûrs. Nous diviserons, aux points de vue du rût, du développement des follicules de Graaf, et de la sécrétion de la folliculine, chaque espèce animale en plusieurs types :

a) *Le type sauvage.* — Par intuition on a d'abord préféré leurs ovaires, par exemple on estimait que les ovaires de lapine de garenne, de chatte sauvage, étaient plus actifs que ceux des mêmes espèces domestiques. Mais il faut savoir que le rût y est bien plus rare ; il ne s'effectue, en général, qu'une fois par an, à l'été ou à l'automne.

b) Les espèces et races d'animaux domestiques ont des chaleurs plus fréquentes et sont plus prolifiques que leurs correspondantes sauvages. Elles sont moins touchées par la dureté du climat et la privation de nourriture. De plus, elles éprouvent des alternatives moins grandes dans leur régime. Nourries avec abondance et tenues sous des abris, elles sont aptes à propager leur espèce dans tous les temps : on peut, en modifiant leur régime, augmenter ou diminuer leur apti-

tude, avancer ou retarder l'époque de sa manifestation, régler ainsi selon son intérêt, le nombre des naissances.

La domestication accélère l'ovulation et en rapproche les manifestations. Les exemples en sont frappants : chez les oiseaux, la poule domestique donne plus de cent œufs dans l'année, tandis que ses représentants sauvages n'en donnent qu'une vingtaine. La pintade de l'île de France pond annuellement de huit à douze œufs, tandis que celle de Saint-Domingue devenue domestique en pond jusqu'à cent-cinquante. On observe les mêmes faits dans la série des mammifères, notamment des bestiaux. Plus la race est sélectionnée, mieux elle est soignée, plus elle devient affinée et plus la fécondité devient grande. Mais affinement et fécondité ont une limite.

c) Quand on pousse trop loin l'amélioration des races hyperaffinées, on les rend hypogénitales. En effet, on les spécialise dans une fonction où elles excellent, pour les unes la lactation, pour les autres l'engraissement ; leur énergie est déviée au profit de cette fonction. Alors les caractères sexuels s'atténuent, le pigment diminue, l'animal tend à l'érytrisme, au delà à l'albinisme, il devient frigide et même stérile. *La stérilité est l'écueil de l'élevage des races très améliorées.* Obésité et albinisme sont des causes de frigidité et de stérilité et l'affinement les provoque par leur intermédiaire (Gutknecht).

Or, toutes ces distinctions ne sont pas faites, bien évidemment, dans le choix des ovaires. Il y a là une raison originelle pour que les résultats diffèrent.

II. — MODES DIVERS DE PRÉPARATIONS

Le pharmacien a des organes qui remplissent toutes les conditions demandées. Comment les prépare-t-il ? Il dispose de plusieurs modes de préparation. Le choix n'en est pas indifférent. Car suivant ce mode, le produit différera, il aura d'autres qualités. Le médecin, le plus souvent, ne s'occupe point de ce mode de préparation, il se contente de prescrire la spécialité d'une maison qui lui donne toute confiance. Cela ne suffit pas. Il faut qu'il ait toujours présent à l'esprit la méthode de préparation employée. En effet, il en est plusieurs différentes :

1° *La méthode ancienne par la chaleur et dessication au-dessous de 32° a été à juste titre délaissée. Encore moins est à conseiller celle qui emploie de fortes températures. L'extrait roussi, par ce moyen est de conservation durable; il ne risque plus de s'altérer durant de longs mois de séjour dans l'officine du pharmacien. Mais il est inactif.*

2° Une première modification a été faite; *traiter au préalable l'organe par des solvants pour enlever les graisses et les lipoides et obtenir un produit pharmaceutique de bon aspect.*

Cette délipoidisation est exposée avec franchise, sans réticence, dans le Codex. Une pratique aussi brutale expose à détruire les principes actifs et elle supprime les lipoides dont on reconnaît aujourd'hui à peu près unanimement la

grande activité. C'est payer cher l'obtention d'une poudre sèche et inodore, louable au point de vue pharmaceutique, mais qui présente encore ce grave inconvénient de s'altérer aisément.

c) *D'autres donnent les seuls lipoides (Iscovesco).* — Ces produits sont actifs, mais il faut craindre que, du fait seul de leur extraction par les solvants, ceux-ci détruisent une partie des principes actifs.

d) *Le desséchage au vide et à froid* a réalisé un grand progrès. La pulpe d'organe est placée dans un autoclave hermétiquement clos, relié à une pompe de Carré par l'intermédiaire d'un cylindre de plomb contenant de l'acide sulfurique. Le vide est mené promptement jusqu'à un millimètre environ (Choay).

e) *Sartory et Pellissier* reprochent à ce procédé sa lenteur, quinze à dix-huit heures, durant lesquelles la pulpe est soumise à l'action des bactéries. Ils broient la glande endocrine et l'étalent sur des plateaux en verre strié. *Un courant d'air*, circulant en circuit fermé, est desséché par passage sur un réseau frigorifique à 15 ou 20°. Cet air ainsi desséché est réchauffé par l'électricité à plus 5°. L'air vient alors passer sur les organes étalés sur des plateaux. Il se sature de vapeur d'eau, est repris par un ventilateur, revient se déshydrater au contact du réseau frigorifique. Le courant d'air se poursuit en circuit fermé jusqu'à dessiccation complète ».

Le dessèchement est obtenu en deux à trois heures au maximum.

f) *Un procédé tout différent et original est l'assèchement de la pulpe au moyen de sels anhydres.* L'agent de dessiccation est le phosphate de soude anhydre qui peut absorber 152 grammes d'eau pour 100 grammes de sel (Lumière et Chevrotier). Le mélange doit être opéré à la glacière pour éviter la production d'une forte chaleur.

M. Moncour a préconisé ce procédé comme le plus pratique pour fabriquer un produit frais, comme nous le verrons. A poids égal de la glande et d'un sel desséchant tel que le phosphate disodique anhydre, il broie dans un mortier à froid, la dessiccation est instantanée. Les tissus conjonctif et élastique, vaisseaux, nerfs, etc... qui sont inactifs, se collectent en petits grumeaux qu'il enlève aisément par tamisage, il obtient ainsi la pulpe fraîche totalement active, de l'organe.

La préparation contient tous les sucs de l'organe, hormones, lipoides, etc... tandis que le procédé classique de dessiccation au vide, et celui par courant d'air enlève des principes qui sont véhiculés par l'eau soustraite. La technique est facile, n'importe qui la réalise aisément. Le médecin ou le pharmacien de village peut s'entendre avec un boucher ou sacrifier soi-même un petit animal, lapin, poule, cobaye, etc... Il prélève sur lui l'organe indiqué et effectue lui-même la prescription.

III. — FORMES PHARMACEUTIQUES

Quelle forme pharmaceutique donnera-t-on au produit : pilules, cachets ou capsules ?

Les trois formes ont des avantages. Mais les pilules glutinisées ou les capsules de gluten ont le privilège de préserver l'extrait de l'action du suc stomacal. On a constaté dernièrement le fait théoriquement, on a raison. Mais, comme l'a indiqué le Professeur Carnot, le suc gastrique arrive à attaquer le gluten, en pratique le séjour dans l'estomac d'une pilule glutinisée n'est pas assez long pour permettre sa désagrégation. On peut donc employer la pilule glutinisée, et mieux incorporer le médicament dans une pâte de gluten qu'on réduit en un solide granulé.

IV. — PRODUITS FRAIS

Après s'être occupé de la qualité de l'organe employé, de la méthode de dessiccation du produit, de sa présentation, la tâche du thérapeute n'est pas finie. *Il faut qu'il emploie la préparation opothérapique à l'état de fraîcheur.*

Brown-Sequard et ses disciples immédiats employaient les organes frais. Le Professeur Gley a reconnu que les extraits perdaient rapidement leur action. Il a fait aussi cette constatation pour d'autres extraits de thymus et de thyroïde, qui se comportent de la même façon, même s'ils ont été conservés à l'état sec et à l'abri de la lumière. L'extrait de thy-

mus devient sept fois moins actif au bout de deux mois; l'extrait de thyroïde, au bout d'un mois, a perdu un tiers de son activité. Et il croit que c'est à une simple différence dans l'âge de la préparation qu'il faut attribuer les variations d'effet signalées à maintes reprises par les médecins dans l'emploi thérapeutique de l'extrait thyroïdien. De même les extraits d'organes conservés en poudres aseptiquement préparées et soigneusement desséchées perdent vite leur toxicité.

Le Professeur Gley en collaboration avec Ch. Champy, observe que « *les extraits de corps jaunes ne sont actifs, en général, qu'à la condition d'être employés frais* ». L'extrait de corps jaunes périodiques de vache ne se conserve ni à la température ordinaire, ni à la glacière, même en tubes scellés. Au contraire, *l'extrait de corps jaune de vache gravide est toujours actif*. Les extraits de corps jaunes de truie et de brebis se comportent comme ceux de vache non gravide et perdent très vite leur toxicité. En conséquence on revient actuellement aux organes frais, l'activité de l'extrait disparaissant très vite par le vieillissement. Un procédé facile, déjà décrit par mélange de sels desséchants permet cette ingestion d'extraits frais. Le médecin peut l'exécuter lui-même en sacrifiant un cobaye ou un lapin. Ainsi il connaît l'animal sur lequel il a fait une prélèvement, et peut certifier la date de sa préparation. Ajoutons qu'il lui sera toujours loisible, s'il

ne veut pas préparer lui-même, de s'adresser à un spécialiste (Regnault).

En donnant des extraits frais, non seulement le médecin donne *des produits plus actifs*, puisque l'activité propre à la sécrétion glandulaire s'altère rapidement avec le temps comme l'a montré le Professeur Gley, mais il donne des produits moins toxiques.

Il faut savoir que, même frais et recueillis avec tous les soins désirables, sitôt après la mort de l'animal, les extraits d'organes ont une *toxicité normale*, donc inévitable pour chaque produit. Elle existe sur les organes prélevés sitôt après la mort de l'animal. Cette toxicité, d'après *Loisel*, est plus forte en ce qui concerne l'extrait d'ovaire que les autres extraits d'organes. Il faut 39 centimètres cubes d'une macération d'ovaires de grenouille, 177 c. c. de reins et surrénales, 154 c. c. de muscles, 233 c. c. de testicules, des doses énormes de foie pour tuer un animal en expérience.

On voit que la toxicité normale des ovaires est maxima par rapport à celle des autres glandes.

Par ailleurs, les ovules, dans certaines espèces, sont encore plus toxiques que les extraits d'ovaires. *Loisel* a encore montré que les œufs de grenouille, de tortue et de poule, qui sont chargés de deutoplasma lequel est produit par leur activité propre et ne se retrouve pas dans l'ovaire, sont très toxiques. *Vignes* a répété un grand nombre d'expériences de cet ordre avec des extraits aqueux et des extraits lipoidiques.

et a vu que l'extrait d'œufs de poissons, chauffé et plus encore non chauffé manifeste comme l'extrait d'ovaire de truie une action toxique lente, se traduisant par une perte de poids progressive pouvant aller jusqu'à la cachexie et même la mort. Telle est la toxicité physiologique. Il s'en ajoute une autre qui se développe par *autolyse* très vite après la mort de l'animal. Ghedini, puis G. Chamagne, qui en ont fait une étude approfondie, notent qu'elles varient suivant l'organe considéré. Elles sont surtout marquées avec les thyroïdes sèches fournies par le commerce. Ces altérations ne présentent rien de spécifique, elles s'observent aussi bien avec la thyroïde qu'avec le pancréas, le thymus, la substance nerveuse, les testicules, les ovaires, etc... il n'y a qu'une question de degré; la thyroïde présente le plus rapidement des modifications post-mortem.

Pour constater la rapidité de production de ce pouvoir toxique, G. Chamagne prépare une glande après l'avoir laissé un, deux, trois jours ou plus, livrée à elle-même. Ces sucs lorsqu'ils sont injectés à des lapins sont d'autant plus toxiques que leur ancienneté est plus grande, avec limite maxima au 5^e ou 6^e jour.

c) Il est une troisième altération heureusement plus rare, qui résulte de la *putréfaction du produit*. Elle est plus à craindre avec les extraits délipodés et préparés en cachets comme préviennent les spécialistes qui vendent ces prépa-

rations. La putréfaction peut donner des phénomènes toxiques banaux ; troubles digestifs rappelant ceux d'une intoxication alimentaire, ou plus simplement malaises, palpitations, éruptions cutanées, urticaire, érythème papuleux. Souvent des praticiens ont cru que ces accidents prouvaient l'efficacité du produit alors qu'ils en prouvaient l'altération.

d) *Enfin la toxicité des extraits varie suivant un grand nombre de conditions.* Elle varie suivant la provenance (état de l'animal sur lequel on a recueilli les organes, sexe, âge, inanition, fatigue, activité sexuelle, etc...), le mode de préparation, le temps qui s'est écoulé entre la récolte des organes et la préparation des extraits, suivant la voie d'administration, le mode d'emploi (dilution, chauffage, vitesse de l'injection), le procédé de conservation.... Il est certain que les expérimentateurs ne se sont pas toujours gardés contre toutes ces difficultés. De là sans doute une bonne part de contradictions que l'on remarque dans les résultats obtenus (Gley).

Il appartient au pharmacien spécialiste de s'entourer de toutes les garanties pour obtenir et délivrer des produits qui aient une toxicité normale et conservent leur activité spécifique.

V. — VOIE D'ADMINISTRATION

Les extraits organiques ont d'abord été employés uniquement en injection. On a reconnu plusieurs inconvénients graves qui se résument comme suit : Tout liquide injecté doit

être aseptique ; or, en aseptisant l'extrait organique, on détruit son activité.

On comprend l'intérêt qu'il y a à donner par la voie buccale les extraits qui restent actifs par cette voie. Tous ne le restent pas. L'extrait testiculaire se détruit dans le tube digestif, aussi son emploi est-il généralement abandonné. L'extrait thyroïde, on le sait, reste actif. Il en est de même de l'extrait ovarien, et actuellement son efficacité par cette voie n'est guère mise en doute. Quand on ne réussit pas en un cas qui comporte sa réussite, c'est qu'on n'a pas rempli une des conditions précédentes.

CHAPITRE V

Greffes et extraits d'Ovaires en gynécologie

I. — CASTRATION ET GREFFE

A) *En physiologie.* — Après les expériences décisives des biologistes, on a pensé à recourir en cas de castration, à la greffe d'ovaire.

Chez les animaux, ces greffes donnent des résultats impressionnants, aussi bien les greffes ovariennes chez les castrats femelles, que les greffes testiculaires chez les castrats mâles. Chez les animaux, la greffe prend aisément parce qu'il est facile de se procurer un organe chez un sujet de même espèce.

La greffe prend d'autant mieux que la parenté est plus étroite entre le donneur et le receveur. Et les effets physiologiques éclatent avec une absolue régularité, le type femelle apparaît après greffe d'ovaire.

Le lieu d'implantation est indifférent; les reprises se font dans les endroits les plus divers. On greffe même l'ovaire dans l'intérieur du testicule.

Pourtant les observations sont moins probantes qu'elles paraissent à premier abord, car d'une part, les retours de menstruation, après castration non suivie de greffe, ne sont plus exceptionnels, et d'autre part, des parcelles d'ovaires ou des ovaires surnuméraires laissés en place, au cours de la castration, peuvent expliquer une grossesse ultérieure.

Quand il s'agit de greffes rajeunissantes, les résultats sont probants et ne prétend plus aux critiques précédentes.

Nous citerons comme démonstratifs les résultats obtenus par Steinach; cet auteur a été amené à faire des transplantations d'ovaires jeunes, sur de vieux rats du sexe féminin. C'étaient des bêtes amaigries, dont les poils étaient tombés par places et dont l'état de torpeur complète indifférente était manifeste. Après la greffe, l'appétit augmente, elles engraisent, le poil repousse, l'activité reparaît. Une expérience montre bien la nature de ces constatations. Il s'agit d'une rate âgée de vingt-six mois qui, depuis six mois n'avait plus porté; mise avec des mâles, elle ne présentait aucun signe d'excitation, tout son dos était dépourvu de poils. Transplantation sous la peau de l'abdomen des deux ovaires d'une femelle gravide, âgée de quatre mois. Vingt-quatre jours après, elle est en rût et accepte l'accouplement. Cinq semaines plus tard, elle est de nouveau en rût et souvent couverte. Vingt jours après elle est très grosse et a les mamelons gonflés. Au bout de vingt-trois jours, elle met bas cinq jeunes; elle a alors vingt-neuf mois. Les petits se développent régu-

lièrement. Elle redevint sénile à trente-six mois. Ce qu'il y a de remarquable dans cette expérience, ce n'est pas seulement l'amélioration de l'état général par l'effet du fonctionnement de l'organe transplanté, c'est aussi et surtout la régénération des ovaires propres de la femelle sénile, régénération telle que celle-ci peut être fécondée, porter, mettre bas, allaiter; l'ovulation avec toutes ses conséquences redevient donc possible (Gley). Mais les succès de ce genre sont peu nombreux et Steinach avoue que le « rajeunissement » des femelles est moins facile que celui des mâles.

B) *Castration chez la femme.* — La femme peut être atteinte comme l'homme, de castration prépubérale ou post-pubérale.

La castration féminine prépubérale est rarissime. On l'a signalée dans l'Inde pour le recrutement d'eunuques femelles ? (Robert). Comme chez les garçons, la castration de la femelle permet le développement du type neutre : grande taille, longs membres, obésité, absence des caractères sexuels secondaires, bassin étroit, pas de menstruation l'utérus reste petit.

De même la castration pratiquée par les éleveurs chez les jeunes vaches et les jeunes truies, donne le type neutre.

La castration féminine post-pubérale est d'une extrême fréquence en chirurgie gynécologique. Les résultats au point de vue de l'anovarie sont des plus variables. Tantôt des trou-

bles surviennent, soit très rapidement, soit tardivement après quelques années. Les règles sont souvent supprimées, non toujours. Elles sont remplacées par des troubles vaso-moteurs, bouffées de chaleur, malaises, migraines, algies, légère hyperthermie.

L'hypertension est fréquente. Chez une femme hypertendue, la castration est souvent le seul facteur étiologique. Cette hypertension par castration se produit dans plus de $1/10$ des cas (Paillard).

Souvent les caractères sexuels secondaires s'atténuent, seins flétris, voix grave. Le libido, souvent supprimé, s'exagère chez certaines femmes. Il y a enfin tendance à l'obésité.

C) *Grefte ovarienne chez la femme.* — Dans l'espèce humaine la grande difficulté pour obtenir des greffes génitales provient de la quasi-impossibilité de se procurer des organes génitaux de sujets de même espèce. On sait que les organes génitaux d'espèce différente ne prennent pas et se résorbent.

Quand par hasard on parvient à pratiquer une homogrefe, les résultats peuvent être aussi bons que chez les animaux.

Nous en donnons un exemple qui concerne le testicule. Lydston (1914) rapporte : à la suite d'une orchite double, un garçon de 13 ans présente une atrophie presque complète des testicules. A 19 ans, il a des caractères féminins ;

son pénis a les dimensions de celui d'un enfant de 5 ou 6 ans. On pratique l'implantation de testicules prélevés chez un garçon de 15 ans qui vient de succomber à une intoxication par le gaz. Les caractères sexuels deviennent masculins et la virilité s'établit.

Ce sont là cas exceptionnels. Qu'il s'agisse d'homme ou de femme, en fait la plupart des greffes échouent chez la femme. Quelques-unes de ces greffes sont douloureuses et elles subissent périodiquement des poussées congestives très pénibles (Tuffier), si bien qu'en définitive la méthode est plus intéressante au point de vue biologique et théorique qu'au point de vue chirurgical et pratique. Presque tous les chirurgiens l'ont actuellement abandonnée.

II. — EXTRAITS D'OVAIRES EN GYNÉCOLOGIE

A) *Règles à observer dans leur administration.* — Au point de vue pratique, force est de recourir aux extraits d'ovaires. Nous avons dit les précautions qu'il faut prendre. Rappelons qu'on peut prendre la folliculine ou au besoin l'extrait total. Pour ce dernier, il faut simplement qu'on l'ait fait avec des ovaires de génisse ayant des follicules mûrs.

On se propose, soit de stimuler les sécrétions (Opothérapie homo-stimulatrice), soit de suppléer aux sécrétions jugées nulles ou déficientes (Opothérapie substitutive).

Mais il ne faut pas trop demander à l'opothérapie. Comme le dit le Professeur Gley : « Le chapitre des troubles

des glandes endocrines a pris une extension qui paraît démesurée. On a prétendu expliquer une foule d'états morbides par l'hypo ou hyperfonctionnement de ces organes sans se demander et sans demander d'abord à la physiologie s'il est possible qu'il y ait des phénomènes d'insuffisance ou de suractivité permanentes de telles glandes. La première chose à faire actuellement serait un travail de révision des données cliniques et anatomo-pathologiques que l'on a acceptées si facilement; ce travail devrait être entrepris sous le contrôle des notions générales et des principes les plus solides de physiologie sur la question des sécrétions internes ».

Les médecins ne se sont pas encore accoutumés aux lois physiologiques des *seuils* et de *tout ou rien* dé couvertes par Pézard. Indiquons les :

1° *Loi du tout ou rien.* — Pézard prend une poule devenue chaponne; il lui greffe quelques centigrammes de testicule : elle reste chaponne. Il augmente peu à peu la quantité de testicule. Rien n'apparaît jusqu'à ce que la dose atteigne 0,45 centigrammes. Alors explosent dans toute leur intensité les attributs physiques du mâle. Une dose plus forte atteindra un second seuil qui donnera le comportement sexuel. La dose minima est en même temps la dose optima. Mêmes résultats s'il injecte du suc testiculaire frais à une chaponne.

2° *Loi des seuils différentiels.* — Quand un chapon est mué en coq, il prend ses caractères sexuels dans un ordre

déterminé, toujours le même : d'abord sa crête rougit et grossit, puis il chante et manifeste son instinct combatif, quelques jours après il manifeste son instinct sexuel.

Si on rend le coq chapon, les caractères sexuels disparaissent toujours dans l'ordre inverse de leur apparition : l'instinct sexuel disparaît le premier, puis le chant et l'ardeur combative, enfin la crête régresse. Il a donc plusieurs seuils différentiels.

Si on applique ces lois à la pathologie on ne doit plus admettre de troubles morbides par simple excès de sécrétion quand cette sécrétion reste normale. Nous ne pouvons donc plus penser à des maladies créées par hyperovarie, elles ne peuvent s'expliquer que par dysovarie. Il faut encore, et on en tient aujourd'hui grand compte, faire jouer un rôle particulier à l'état du système nerveux.

Par cette voie, on a une base confirmant ou infirmant la présence d'une hypo ou d'une dysfonction ovarienne. Serdjukoff a observé, à la suite de recherches pharmacologiques, avant la transplantation une hypofonction ovarienne ainsi qu'une sympatricotomie nette. En présence d'une hypofonction ovarienne pure, l'examen, renouvelé au bout de douze à quatorze jours après l'intervention, a montré une diminution de la sympatricotomie et une augmentation de la vagotonie.

L'attention des cliniciens et des physiologistes est donc maintenant orientée vers l'étude de l'influence réciproque des glandes endocrines et du système nerveux organo-végé-

tatif, et vers la recherche du mécanisme de leur action dans la production des phénomènes pathologiques. Cette action s'avère être une « continuelle collaboration » (F. Widal) dans tous les domaines de l'activité organique, chez les sujets malades comme chez ceux sains. Néanmoins, en ce qui concerne le détail des faits et des conclusions pathogéniques, la prudence scientifique impose des conclusions très réservées (Maurice Perrin).

Il faut enfin pour comprendre les troubles ovariens d'origine endocrine, tenir compte de la répercussion sur les autres glandes endocrines et des états morbides ainsi associés. Chapitre encore peu connu de la pathologie, mais important, car il indique l'utilité fréquente des opothérapies associées.

On est allé très loin dans cette voie. On *pense utiliser des extraits endocriniens que le malade n'a point à l'état normal, par exemple le suc testiculaire chez la femme.*

Les expériences de Knud-Sand puis de Lipschütz ont montré que, contrairement à l'opinion de Steinach, il y a pas antagonisme entre les glandes des deux sexes et qu'on peut faire vivre, sur le même organisme mâle ou femelle, à la fois un testicule et un ovaire qui exerceront tous deux leur action sur cet organisme dont les caractères seront doubles.

Gley suggère que, dans bon nombre d'insuffisances ovariennes, il y a intérêt à injecter du suc testiculaire. Après la

castration par l'emploi des extraits d'ovaire, ces troubles vaso-moteurs sont particulièrement amendés, mais les phénomènes nerveux sont peu modifiés; contre la neurasthénie et les différents états neurasthéniformes que l'on rencontre parfois chez les castrés jamais de succès. Il y a des résultats nuls, il y en a d'autres interprétés comme améliorations qui ne semblent guère améliorés; enfin les injections sous-cutanées de sérum physiologique ont paru aussi actives que celles de liquide ovarique (F. Jayle).

Cette indication passe déjà dans la pratique : *Malherbe* a traité ainsi des religieuses qui avaient de l'urticaire, de la pelade ophiasique avec troubles nerveux ayant résisté à tous les traitements; guérison rapide et complète par l'extrait spermatogénique administré par voie buccale. *Cattier* incorpore l'extrait orchitique aux ovules vaginaux et choisit l'absorption vaginale.

III. — INSUFFISANCE OVARIENNE

Rien de plus fréquent que l'hypoovarie chez la femme. Il faut en analyser plusieurs types.

a) L'hypoovarie congénitale (infantilisme). Elle peut être congénitale, se traduit par un infantilisme *ovarien* avec petitesse de la taille, faiblesse du poids, caractères sexuels secondaires non apparus, seins non développés, aménorrhée, etc....

A l'opposé de l'infantilisme, on a vu plusieurs cas de

puberté précoce, exagérée chez la femme comme chez l'homme. Avant l'âge habituel, le corps se développe, les poils apparaissent, les seins se forment, le bassin s'élargit, le caractère se modifie, les règles apparaissent. Celles-ci peuvent s'établir définitivement ou disparaître bientôt.

Que la puberté apparaisse précocement ou en temps voulu, on observe alors souvent des hémorragies génitales, des ménorragies ou des métrorragies, qui ne relèvent d'aucune cause appréciable et que Dalché a attribuées à l'hypoovarie.

Nous avons indiqué les raisons (lois du seuil et du tout ou rien) qui s'opposent à cette théorie. Les faits où la puberté précoce survient dans les cas de tumeur sarcomateuse des organes génitaux sont également opposés. Car alors il y a dysovarie, non hyperovarie. Il faut rechercher la cause dans des troubles endocriniens associés; tels les cas de virilisme précoce dûs à des lésions des capsules surrénales (Apert).

b) Infantilismes atténués. — Ils sont caractérisés par l'instabilité de la menstruation, nubilité tardive, règles irrégulières, douloureuses, atténuées. Parfois la menstruation est précoce, mais elle ne tarde pas à devenir irrégulière ou à disparaître. La croissance ne subit pas la poussée pubertaire, mais elle se poursuit pendant la jeunesse, et les enfants sont longimembres. La taille des jeunes filles peut être exagérée; mais elle peut être normale ou petite par suite du défaut de poussée pubertaire, si la dyshypoovarie n'est pas trop persistante.

Le poids est souvent trop élevé et il n'est pas rare d'observer une obésité véritable. Les caractères sexuels secondaires se développent mal ou tardivement : l'apparition des poils pubiens et axillaires, la formation des seins, l'élargissement du bassin, les modifications du caractère et du psychisme, etc... ne se produisent pas en temps voulu.

Les organes génitaux externes grossissent peu, l'utérus reste petit. Les anomalies de la menstruation s'accompagnent souvent d'obésité. Le fait a été noté avant qu'on connût les glandes endocrines. Les troubles menstruels et l'obésité peuvent persister dans la jeunesse et à l'âge adulte et les femmes restent infécondes. D'autres fois, ils disparaissent durant la jeunesse ou après mariage. Par exception, quand elles deviennent enceintes, elles transmettent à leurs rejetons leur hérédité dystrophique.

On observe souvent l'association des troubles de la fonction génitale avec la *mélanodermie* (Docteur Bonilia). En 1916, Bloch publia une série d'observations qu'il considérait comme un syndrome nouveau. En Espagne, Juarros et Marañon en ont publié quelques cas. Guarros, en 1919, attira l'attention sur la fréquence avec laquelle plusieurs femmes sujettes au syndrome de Block étaient diagnostiquées hystériques. La non-satisfaction du libido, qui se retrouve toujours chez ces malades, cause un trouble endocrinien qui explique presque tous les symptômes.

Cette mélanodermie n'a rien qui doive étonner, car

l'insuffisance ovarienne amène très fréquemment des pigmentations cutanées, en forme de placards diffus ou localisés au front, aux joues, et à la lèvre supérieure. Dans la menstruation et la grossesse, la mélanodermie offre souvent cette localisation. Dans la ménopause, ces pigmentations sont suivies de symptômes d'hyperfonctionnement surrénal; leur pathogénie est génitale. En ces cas les muqueuses ne sont pas pigmentées sont également dûes à l'insuffisance ovarienne. Les pigmentations observées dans les kystes de l'ovaire et les maladies de l'utérus. Récemment *Maranon* a insisté sur la pathogénie génitale des pigmentations gravidiques et de celles qui accompagnent l'insuffisance ovarienne des jeunes filles.

c) *Hypoovaries acquises*. — Durant le cours de l'existence, elles se traduisent par des répercussions cliniques : aménorrhée ou hypoménorrhée, organes génitaux infantiles ou arrêtés au stade prépubère, syndrome adiposo-génital, et stérilité. L'infécondité, si elle n'est pas lésionnelle, a généralement une origine endocrine, surtout ovarienne par débilité glandulaire de l'ovaire (Dalché). Alors l'opothérapie doit intervenir comme traitement de choix (Pouget).

Jayle, par des examens microscopiques, a observé que dans ces cas l'avolution d'un corps jaune se fait par sclérose hypertrophique. Si l'hypertrophie est notable, le corps jaune forme une petite tumeur du volume d'un grain de chénevis à un

petit pois, et même davantage. La sclérose du corps jaune manifeste la dégénérescence d'une lignée. Les femmes qui en sont atteintes sont fréquemment stériles ou ont une natalité réduite.

L'absence de certaines vitamines amène la stérilité. Le Professeur Evans, au Congrès biologique de Toronto (Canada), en 1922, a montré l'influence de la nutrition sur la fécondité des rats femelles. Il y a une extrême sensibilité des ovaires vis-à-vis des aliments qui leur sont donnés et de leur composition. Des rats, soumis à une alimentation artificielle considérée comme parfaite et contenant les deux vitamines B et A, peuvent se développer normalement, rester en bonne santé et présenter une fécondité nulle. L'addition au régime d'une petite quantité de laitue, de luzerne ou de germes de froment, suffit à ramener la fécondité normale. Ces expériences prouvent que l'appareil génital de la femelle du rat est particulièrement sensible au manque de vitamines. Le Docteur Macomber a étudié des cas de stérilité humaine produits également par une alimentation défectueuse.

Les zootechniciens savent d'ailleurs que, pour le bétail, un régime d'aliments secs est moins fécondant qu'un régime au vert, que chez le cheval, l'avoine, en donnant un état pléthorique et un éréthisme génital, peut produire l'infécondité. Dans les ménageries, beaucoup d'animaux captifs, girafes, éléphants, etc... deviennent stériles. On leur a rendu la fécondité par un régime meilleur, mieux approprié. Ainsi on fait

reproduire en captivité les renards argentés du Canada qui furent longtemps regardés comme stériles. De même Hous-saye a vu, en donnant aux poules un régime carné exclusif, la stérilité survenir à la cinquième génération.

Il en est probablement de même dans l'espèce humaine. Une alimentation défectueuse par insuffisance de vitamines (régime carné, trop abondant, abus de conserves, suppression d'aliments crus et surtout de fruits) doivent souvent influencer sur la qualité des sécrétions endocrines et provoquer la stérilité. Le gynécologue doit toujours y penser.

IV. — TROUBLES MENSTRUELS

Les troubles des sécrétions endocrines se traduisent principalement par la dysménorrhée. Celle-ci se manifeste : par des règles douloureuses, parfois extrêmement pénibles depuis des bouffées de chaleur et des malaises jusqu'aux douleurs intenses dans les régions ovariennes. La dysménorrhée s'accompagne souvent de migraines et chez certains sujets de psychoses.

Les règles sont souvent peu abondantes ; dans leur intervalle les femmes se plaignent de palpitations, dyspepsies, gastralgies. Il faut distinguer plusieurs dysménorrhées :

1° *Mécanique*, due à une insuffisance de développement de l'ovaire, à des adhérences tubo-ovariennes, à un prolapsus de l'ovaire, à des brides tubo-ovariennes ou à la sclérose ovarienne.

2° *Inflammatoire*, survenant au cours d'une ovarite ou salpingo-ovarite chronique.

3° *Congestive* dite aussi pléthorique, vasculaire, sanguine, produite par la congestion intense qui existe non seulement dans la sphère génitale, mais aussi dans les autres organes.

Ces formes peuvent survenir sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir une insuffisance endocrinienne. Mais souvent cette insuffisance se produit du fait de l'inflammation ou de la congestion, ou d'un état général préalable. C'est pourquoi, en ces cas, il y a utilité à essayer l'opothérapie ovarienne. Nous avons eu un cas où cette opothérapie, en ramenant les règles, a provoqué de vives douleurs qui l'a faite abandonner par la malade.

OBSERVATION I (*Inédite*)

Mme X..., 44 ans, hérédité chargée, vieille noblesse. Le père alcoolomane, mort de délirium tremens, a eu un frère exhibitionniste, mort enfermé, et plusieurs cousins alcoolomanes, d'autres excentriques qu'on appelait les loups de la V... La mère intelligente, capable, bien portante, avec aversion morbide, manie de la persécution, érotique, a eu : un père d'une voracité insatiable, devenu diabétique à 25 ans; une sœur épileptique et obscène entre ses attaques; une autre sœur atteinte de mélancolie avec idées de suicide; une cousine avec manie de la persécution qu'a eu un fils imbécile, etc....

Antécédents personnels : petite 1 m. 54, débile, mal vénue, hyserpileuse, elle est le type de l'infantile atténuée. Ero-tique, mariage d'amour toute jeune à 16 ans. A eu une fausse-couche de trois mois, puis un mort-né, puis une fausse-couche de cinq mois avec placenta prævia, enfin treize ans après son mariage un garçon qui a vécu. Salpingite après. Quelques années après, nouvelle fausse-couche. Elle présente de l'avarice morbide, est devenue homosexuelle, a des périodes de mélancolie, des maladies imaginaires avec crises maniaques. Facile à hypnotiser, s'est imaginée avoir une maladie d'yeux dont elle a guéri par la suggestion, puis une entérite chronique. S'est alors fait enlever l'appendice sans amélioration. Idées de suicide et envies de se déplacer. Insuffisance hépatique ; Wassermann négatif. Les règles sont irrégulières, peu abondantes, viennent avec huit à dix jours de retard, sont douloureuses, exagèrent la mélancolie. Elle prend avec confiance et espoir des capsules d'extrait d'ovaire frais, préparé par dessiccation chimique 0 gr. 50 par jour, 10 jours avant l'époque présumée des règles. Celles-ci viennent abondantes au jour dit, mais elles sont précédées de douleurs très vives à l'ovaire droit qui a eu la salpingite. Ces douleurs sont bien plus intenses que celles qui surviennent d'habitude, je les attribue à la congestion ovarienne d'un ovaire qui a des brides cicatricielles. La malade réitère le traitement le mois suivant, même résultat. Malgré le succès du

remède. la malade par crainte des douleurs, se refuse à en prendre une troisième fois. Je n'insiste pas, car elle se met à suivre un traitement spécifique pour hérédo-syphilis.

4° Restent les dysménorrhées *d'origine endocrinienne* qui surviennent chez les nerveuses et sont caractérisées par l'intensité des phénomènes nerveux et des douleurs provenant des filets nerveux. Cette forme comprend les dysménorrhées dites essentielles, c'est-à-dire à étiologie longtemps mal définie et que les sécrétions endocrines nous expliquent actuellement.

L'explication endocrine ne suffit pas, il faut remonter plus haut et connaître la cause de l'insuffisance endocrine. A quoi beaucoup de cliniciens ne songent pas, ils voient l'hypoovarie, donnent un traitement opothératique et négligent de traiter une syphilis héréditaire évidente.

D'autres fois la cause de l'hypoovarie est minime. Les *aménorrhées accidentelles*, résultant d'une émotion vive ou d'un refroidissement ou de diverses affections générales aiguës, ou d'un accident génital, et se prolongeant longtemps après la cause provocatrice, sont améliorées rapidement par les extraits ovariens. Il est parfois nécessaire de renouveler la médication tous les mois pour maintenir l'effet obtenu.

OBSERVATION II (*Inédite*)

Dysménorrhée par insuffisance ovarienne

Mlle X..., 21 ans. Antécédents héréditaires : mère, bien portante, robuste, lymphatique et nerveuse, a eu elle-même une mère bien portante, rhumatisante; un père alcoolique, mort de pleurésie tuberculeuse et une grand-mère morte jeune tuberculeuse. Du côté maternel, Mlle X... a une tante avec ganglions cervicaux suppurés, une autre avec tuberculose pulmonaire légère à forme lente et fibrineuse, un oncle hémoptysique à plusieurs reprises et qui a éprouvé une crise de « phobie de la mort » qui dura plusieurs mois.

Père névropathe, mort de tuberculose pulmonaire parvenue à la période cavitare.

Antécédents personnels : Née à terme avec un pied bot, varus congénital opéré avec succès. A une vive intelligence, mais présente les mêmes tares mentales que celles de son père : *hystérie, neurasthénie, etc.*

La croissance s'est mal faite 1 m. 46. Les règles se sont établies tardivement à l'âge de quinze ans et demi, et mal. Elles restent deux et trois mois sans paraître, puis viennent faibles, pâles, précédées de grandes douleurs, ne durent qu'un ou deux jours. *hystérie, neurasthénie, etc.*

Quand elle vient consulter, depuis cinq mois elle n'a point eu ses règles. Elle a des obsessions, elle répète cent

fois le même mot, qui s'impose impérieux à elle. Elle a la folie du doute, revient à dix reprises pour s'assurer que tel objet est bien en place, que telle armoire est bien fermée à clef. De plus, elle est très émotive et se désespère à la moindre observation, à la moindre peine ; elle est très affectueuse, très obligeante, mais très coléreuse.

Au point de vue physique, elle est une infantile atténuée.

La jeune fille a été soumise à maints traitements. On a essayé des extraits ovariens de diverses marques pour provoquer et régulariser les règles, sans succès. Certains de ces extraits ont même provoqué des coliques, de la diarrhée.

Cette jeune fille, âgée de 18 ans, est soumise à de l'extrait frais de génisse, desséché par le phosphate à la dose de 50 centigrammes par jour, pendant quinze jours, avant l'époque des règles. Cet extrait donne des résultats positifs. Les règles viennent assez bien et sans fatigue ni douleurs. On suspend le traitement pendant quinze jours, puis on le reprend. Les règles reviennent régulières. Après un traitement mensuel qui dure six mois, on ne donne plus qu'un traitement pour deux mois ; le mois où il est suspendu, les règles viennent normales. Ce traitement est continué six mois. On inaugure alors un seul traitement pour trois mois ; ce 3^e mois les règles subissent dix jours de retard et s'accompagnent de douleurs lombaires. On persiste à ne rien donner le 4^e mois, et les règles sont presque nulles. On reprend alors le traitement avec succès. D'autre part, on cons-

tate une minime augmentation de la taille ? Enfin la jeune fille est moins nerveuse, moins irritable; son caractère change, elle n'a plus d'obsessions. Le traitement a été continué durant deux ans. Aujourd'hui, 1928, elle ne prend plus d'extrait d'ovaire, sa nervosité a beaucoup diminué, son état général est devenu excellent. Elle passe avec succès des examens de licence.

V. — MÉNOPAUSE

On a beaucoup insisté sur les troubles de la ménopause. Ce sont, en atténués, les accidents de la castration : tendance à l'obésité, régression des caractères sexuels secondaires, partielle d'ailleurs, qui peut, chez certains, aller au virilisme.

Enfin apparaissent parfois de vrais troubles morbides : hypertension, bouffées de chaleur, palpitations, certaines psychoses d'excitation, vertiges, tachycardie paroxystique, jusqu'à des crises de tétanie, du rhumatisme chronique, de l'adiposité douloureuse, de l'eczéma, du prurigo, etc... Ces troubles ont été attribués à des modifications du métabolisme. L'organisme semble retenir certaines substances, telles l'azote, le calcium, le carbone, la cholestérine. En même temps que le métabolisme, le tonus du système nerveux végétatif, les glandes endocrines, le psychisme donnent des signes de moindre activité. Et cette moindre activité fait, par poussées, place à des « sursauts » momentanés, qui produisent l'ensemble de symptômes, parfois pénibles déjà signalés.

CONCLUSIONS

- 1° La sécrétion active de l'ovaire est fournie par la vésicule de Graaf à l'état de maturité. Son activité s'oppose à celle du corps jaune. C'est la folliculine qu'il faut obtenir, soit pure, soit dans l'extrait total d'ovaire.
- 2° Le choix des organes, les précautions à prendre pour la fabrication, le mode de préparation sont plus importants à observer pour l'extrait d'ovaire que pour toute autre glande endocrine. Car l'ovaire est une glande à fonction discontinue et périodique. Donc les qualités de ses sécrétions changent suivant l'époque où on la recueille.
- 3° Il faut tenir compte de ses variations suivant l'âge de l'animal, son espèce, et la race de bétail à laquelle on a affaire (races rustique et affinée).
- 4° Les modes de préparation des extraits actuellement usités, sont très différents (solvants, courant d'air, vide, desséchants chimiques). Il faut en tenir compte. On s'attachera surtout à employer l'extrait ovarien frais (Gley). Il est actif par la voie buccale.
- 5° Les greffes d'ovaire, si usitées en physiologie, ne pren-

nent pas le plus souvent chez la femme, et sont actuellement abandonnées. Les extraits d'ovaire réussissent dans les hypoovaries et les dysovaries (infantilisme, castrations, dysménorrhées, ménopauses, etc...). La technique des préparations d'extrait d'ovaire s'est en ces derniers temps précisée et demande une révision des données thérapeutiques assez vagues que nous possédions.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*
ROGER. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- E. ALLEN, DOISY, etc... — The hormone of the ovarian follicle. *The american J. of anatomy*, 1924, vol. 34.
- ANCEL et BOUIN. — Sur le déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf et du développement gravidique de la glande mammaire. Assoc. des Anatomistes, Strasbourg, 1924.
- BROUHA L. et SIMONET H. — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. *Presse médicale*, 25 décembre 1926, p. 1.619.
- P. BOUIN. — Les notions nouvelles sur l'histophysiologie de l'ovaire en dehors de la gestation. *Presse médicale*, 13 juin 1925.
- BÉRGER H. — La glande sympathicotrope du hile de l'ovaire : ses homologues avec la glande interstitielle du testicule. *Arch. d'Anat. d'Hist. et d'Embryologie* p. 255, 1923.
- DE BRUYNE GANOT. — Contribution à l'étude de la greffe clinique de tissu ovarique. *Gynécol. et Obst.*, Paris, 1922, T. VI, n° 2.

- BRU C. — De l'administration de deux substances antagonistes protéidique et lipoidique extraites de l'ovaire. *Bull. médical*, 11 avril 1923.
- BERGER. — Les cellules sympathicotropes et phéochromes de l'ovaire humain. *C. R. Soc. Biol.*, T. XC, 1924, p. 267.
- BLOQUIER, DE CLARET et TAVIANI. — Troubles mentaux et insuffisance ovarienne. *Soc. sc. med. de Montpellier*, 6 juillet 1923.
- L. BROUHA et H. SIMONNET. — Recherches expérimentales sur la spécificité organique de la folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, T. XCV, p. 540.
- L. BROUHA et H. SIMONNET. — Action du liquide folliculaire sur la contractilité utérine. *Ibid.*, 1927, T. XCVI, p. 96.
- L. BROUHA et H. SIMONNET. — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères. *C. R. Soc. Biol.*, T. CLII, 1925, p. 489.
- L. BROUHA et H. SIMONNET. — Recherches expérimentales sur le liquide folliculaire. *Bruxelles méd.*, 16 mai 1925.
- L. BROUHA et H. SIMONNET. — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. *Presse méd.*, 25 décembre 1926, p. 1619.

- BENTHIN. — De la fonction de la glande interstitielle de l'ovaire. *Congr. Soc. all. de gyn.*, Heidelberg, mai 1923.
- BENOIST J. — Evolution de l'ovaire rudimentaire droit de la poule en un testicule spermatogène, consécutive à l'ablation de l'ovaire gauche, 22^e réunion assoc. anatomistes, Londres, 13 avril 1927.
- BONILLA E. — Insuffisance ovarienne, mélanodermie et troubles psychiques. *Revue française endocrinologie*. T. III, 1925, p. 408.
- CARNOT P. — Opothérapie, Biblioth. Thérap. Gilbert et Carnot, Paris, 1910.
- CATTIER. — Traitement des troubles ovariens par l'extrait orchitique. *Vie médicale*, 11 novembre 1926.
- COMBEMALE. — Troubles mentaux et sécrétion ovarienne. *Réun. méd. chirurg. des Hôp.*, Lille, 17 décembre 1923.
- COURRIER. — Le cycle génital chez certains mammifères hibernants. *C. R. Soc. Biol.*, t. 87, p. 1.356, 1922.
- COTTE et REBATTU. — Epilepsie et castration. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 19 février 1924.
- COURRIER R. — Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères. Etude de la phase folliculaire. *Archiv. de Biol.*, 1924, p. 369.

- CRAINICIANU A. — Recherches sur les relations entre la sécrétion interne de l'ovaire et le tonus du système végétatif. *Presse méd.*, 28 janvier 1925.
- COURRIER R. — Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère. *C. R. S. Biol.*, T. XC, 1924, p. 453.
- CORDE G.-M. — La thyroïde à la suite de l'ablation de l'utérus et des ovaires, 25° *Congr. soc. ital. obstétriq. et gynécol.* Modène, 10 octobre 1926.
- COURRIER R. — Les hormones ovariennes. *Revue franç. d'endocrinologie*, Paris, 1925, p. 94.
- COMBEMALE, P. NAYRAC et H. DEMACON. — Sur les psychoses des ovariectomisées. *Echo méd. du Nord*, 30 août 1924.
- COURRIER R. — Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères. Etude de la phase folliculaire. *Archiv. de Biologie*, t. 34, 1924.
- CREISSENT Paul. — Considérations sur l'opothérapie. *Thèse doct. en pharmacie*, Paris, 1926.
- DUNAUD Prosper. — Contribution à l'étude des préparations opothérapiques. *Thèse doct.*, Paris, 1925.
- GOMMES M. — Psychopathies menstruelles. *Concours méd.*, 14 décembre 1924.
- GLEYS E. — *Traité élémentaire de Physiologie*, 6^e édition, t. I, Paris, 1924.

GLEY E. — Les grands problèmes de l'endocrinologie, Paris, 1926.

GUTKNECHT Paul. — Rôle des sécrétions génitales dans la constitution des tempéraments animal et humain.

Thèse de doct. vétérinaire, Paris, 1927.

GEORMAGHTIGH N. — Etude histochimique du corps jaune de la chienne gravide. 21^e réunion a ssoc. anatom., Liège, 29 mars 1926.

GERLINGER. — Corps jaunes partiels dans l'ovaire de la chienne. *Soc. Anat. de Strasbourg*, 17 mars 1923.

GEIST S. et HARRIS. — Recherches expérimentales sur la valeur des différents extraits ovariens du commerce. *Endocrinology*, janvier 1923.

GERLINGER H. — Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères. Recherches sur la chienne. *Thèse médecine*, Strasbourg, 1925.

HALLION L. — La sécrétion interne des ovaires, XVIII^e Cong. de méd., Nancy, juillet 1925 et *journ. méd. franç.* août 1925.

HARTMANN C., C. DUPRÉ, E. ALIEN. — The effect of follicular and placental hormone upon the mammary glands and genital tract of the opossum. *Ibid.*, 1926, p. 291.

- HABERLAND L. — Ueber hormonale sterilisierung weiblicher tiere durch subcutane. transplantation van ovarien trachtiger Weibchen. *Arch. ges. Physiol.*, tome CXCIV, p. 235, 1922.
- JAMES S. et TAYLOR P. — Corps jaune et vomissements gravidiques. *Pensylvania méd. Journ.*, janvier 1923.
- JOHNSTON C. et GOULD V. — Corps jaune et hormone folliculaire. *Surgery gynecology and obstet.*, 1926, février.
- JUNENEZ DE LA SERRANO et HARO GARCIA. — La greffe de l'ovaire. *Clinica y laboratorio*, mars 1922, p. 225.
- JAYLE F. — Les corps scléreux du corps jaune, XVIII^e congrès franç. méd., Nancy, 1925 et *journ. méd. franç.*, août 1925, p. 309.
- LEGRAND René. — Les Tests biologiques chez le vieillard. *Rev. franç. d'endocrin.*, 1926, p. 123.
- KAMERER et LOBER. — Phénomènes d'excitation cérébrale au cours de troubles endocriniens de la sphère génitale. *Münch Méd. Wochenschr.* 16 février 1923.
- KREIS. — Recherches cliniques sur le tonus. *Gynécol. et Obst.*, T. VII n^o 6, p. 543.
- KEING. — L'extrait de corps jaune dans le traitement des vomissements de la grossesse. *The Journ. of the amer. méd. assoc.*, 21 janvier 1922.

- LAFFUTY B.-H. et PHILLIPS. — Emploi du corps jaune contre les nausées de cause utérine. *Rev. fr. gynec. et obst.* 22^e ann. 1927, n° 6, p. 28. *Amer. journal of Roentgenology*, 1925 novembre.
- LEOPOLD LEVI. — Les doses en pathologie thyroïdienne. *B. et M.-soc. méd.*, Paris, 1927, p. 501.
- LAZAREVITCH. — Syndrome thyro-ovarien de la ménopause et opothérapie ovarienne. *Thèse*, Bordeaux, 1924.
- LIPSCHÜTZ et WOSS. — Dynamique et hypertrophie ovarienne. *C. R. Sc. Biol.*, T. XC, 1924, p. 199.
- LINO G. — Sul luteoma benigno dell'ovario. *Arch. di obstet. e gñ.*, juillet 1923.
- LIPSCHUTZ, WAGNER et TAMM. — Sur l'hypertrophie des fragments ovariens dans la castration partielle. *C. R. Soc. Biol.*, T. 86, p. 240, 1922.
- MALHERBE H. — A propos des troubles nerveux chez les femmes continentales. Opothérapie spermatogénétique. *Revue franç. de gynécol. et d'obstétric*, 22^e année, 1927, n° 29, p. 448.
- MEANOR. — Hémorragie du vitré et menstruation. Pittsburgh ophthalmol. soc., 21 janvier 1922, *in. the Pennsylvania med. Journ.*, avril 1922, p. 494.
- MACKENSIE W. et WILLIAMS EVERARD. — Recherches expérimentales sur le corps jaune et ses relations avec

les intoxications gravidiques. *The Lancet*, 22 avril 1922, p. 784.

MAILHES. — Le mécanisme de la menstruation. *Thèse de Montpellier*, 1922, Analysé par *Rev. franç. d'endocr.*, n° 1, 1922.

MARANON. — La main hypogénitale. *Rev. de Méd.*, p. 578, 1922.

MAURIN Y. — Insuffisance ovarienne et goître exophtalmique. *Journ. de Med. de Paris*, 7 avril 1923.

MOURIQUAND et MANHES. — Syndrome adiposo hypergénital. *Soc. Med. des Hôp.*, Lyon, 8 janvier 1924.

MOULONGUET DOLERIS. — La glande à sécrétion interne de l'ovaire humain. Etude anatomique et physio-pathologique. *La Gynécologie*, mars 1923, p. 1912.

MARIANO, R. CASTEX. — Insuffisance thyroïdienne et ovarienne. *Rev. franç. d'endocrin.*, 1926, p. 95.

NOBÉCOURT. — Les syndromes endocriniens dans l'enfance et la jeunesse, Paris, 1923.

PEZARD SAND et CARIDROIT. — Les hormones sexuelles et le Gynandromorphisme chez les gallinacés. Etude de Biol. expérimentale. *Extrait des arch. Biologie fondées par Ed van Beneden et ch. van Bamberke*, Paris, 1926, p. 541-646.

- PEZARD SAND et CARIDROIT. — L'évolution des potentialités chez la poulette. *C. R. Soc. Biol.*, T. XCII, 1925. p. 495.
- PERRÉE Pierre. — Récoltes et préparations des organes destinés à l'opothérapie. *Thèse doct.*, Paris, 1927.
- POULIOT. — Opothérapie des troubles menstruels. Opothérapie lutéïque dissociée. *Paris méd.*, 11 nov. 1923.
- PERRIN M. et HANNS A. — Action du sympathique et des sécrétions internes. *Rev. fr. d'endocrinologie*, T. I, 1923, p. 391.
- PREVEL. — L'opothérapie antagoniste dans les syndromes d'hyperovaire et d'hyperorchidie. *Vie médicale*, 10 novembre 1922.
- RABATTU, MOLLON et SEDAILLON. — Epilepsie et fonction ovarienne. *Lyon méd.*, 25 novembre 1922.
- REGNAULT Félix. — La loi biologique du tout ou rien. *Revue de Pathologie comparée*, 26^e année, 1926, n° 313, p. 904.
- SCHICKLÉ. — Etude sur la fonction des ovaires. *Gynécologie*, t. VI, 1922.
- SCHILL. — L'appareil lutéïnien de l'ovaire. Son action sur les organes génitaux. *Paris médical*, 10 février 1923, p. 138.
- SERDJUKOFF G. — Rétrotransplantations de l'ovaire. *Revue fr. d'endo.*, 1926, p. 32.

- SERGENT E., RIBADEAU, DUMAS, BABONNEIX. — Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. Sympathique et glandes endocrines, Paris, 1927.
- TUFFIER et LETULLE. — Transposition de l'ovaire dans l'utérus après ablation des salpingites. *Presse méd.*, 28 mai 1924.
- TISSOT. — Un cas d'hyperovarie et un cas d'hypoovarie traités par les extraits lipoïdique et protéïdique de l'ovaire. *Progrès méd.*, 30 mars 1923.
- WATRIN. — Etude histochimique et biologique du corps jaune de la femme. *Arch. intern. de med. exper.*, juillet-octobre 1924.
- WATRIN J. — Recherches nouvelles sur les injections de liquide folliculaire. *C. R. soc. Biol.*, XCIII, 1925, p. 772 et *C. R.*, XIX^e Cong. fr. méd., Nancy, juillet 1925.
- WATRIN M. — Etude histochimique et biologique du corps jaune de la femme. *Arch. intern. de med. exp.*, vol. I, fasc. 2, 1924.
- VIGNES H. — Sécrétion int. de l'ovaire. *Rev. fr. d'endocrinol.*, t. III, n° 6, 1925, p. 365.
- ZONDEK (D^r HERMANN). — Die Krankheiten der endocrinien drusen, Berlin, 1926.

